

항간질약이 간질환자의 인지유발전위에 미치는 영향*

Effect of Antiepileptic Drugs on Cognitive Evoked Potentials in Epileptic Patients

김광수 · 유봉구 · 유경무

Kwang Soo Kim, M.D., Bong Goo Yoo, M.D. and Kyung Moo Yoo, M.D.

ABSTRACT

Background : Epilepsy and antiepileptic drugs may be associated with cognitive dysfunction. P300 event-related potentials have been used to assess cognitive function. In this study we investigated the effect of antiepileptic drugs on P300 event-related potentials in epileptic patients. **Methods** : P300 latency in event-related potentials was recorded during an auditory oddball paradigm in 29 patients, 10 with generalized epilepsy and 19 with partial epilepsy. The relationships between antiepileptic drugs and P300 latency prolongation were analyzed. **Results** : P300 latency was prolonged in 31% (9/29) patients with epilepsy. There were no significant relationships between etiology of epilepsy, type of seizure, or type of antiepileptic drugs and P300 latency prolongation. The number or serum level of antiepileptic drugs and treatment duration were related to latency prolongation, but these relations were not significant. **Conclusion** : The prolongation of P300 latency in event-related potentials is not significantly related to antiepileptic drug. This finding suggests that P300 may not be a sensitive additional procedure to assess the cognitive status in epileptic patients. (**J Korean Epilep Soc 6 : 27-31, 2002**)

KEY WORDS : Event-related potentials · Epilepsy · Antiepileptic drug.

서론

간질환자에서 반복되는 경련은 인지기능에 장애를 초래할 것으로 생각되며, 또한 항간질약으로 경련발작이 잘 조절되고 있는 경우에도 장기간 항간질약 사용이 환자의 인지기능에 영향을 미칠 것으로 추정된다. 약물치료로 잘 조절되지 않는 측두엽간질은 점진적으로 해마위축을 일으키고 이로 인하여 기억력 감퇴를 초래할 수 있다.¹⁾ 측두엽의 변연부는 국소성 발작을 일으키는 흔한 병소부위이고 기억력과 관계가 있는 곳이다. 기억력 소실은 간질환자가 호소하는 가장 흔한 인지기능 장애이다.²⁾ 간질환자에서 나타날 수 있는 발작간 인지기능 이상은 정신지체, 집중력장애, 언어장애, 시공간기능장애 및 전두엽기능장애 등이 있다.³⁾ 간질환자의 행동과 인지기능은 발작원인, 발작유형, 빈도, 발작

기간 및 중증도, 발작을 일으키는 대뇌병변, 발작시작 연령, 발작으로 인한 생리적 기능장애, 반복적이고 지속적인 발작으로 인한 대뇌의 구조적 손상, 유전적 인자, 심리사회적 인자, 간질수술의 후유증 및 항간질약체의 부작용 등에 의해서 영향을 받을 수 있다.⁴⁾

인지유발전위는 사건관련전위(event-related potentials) 중 300 msec 주위에서 기록되는 후기양성전위로 P300이라고도 한다. P300 인지유발전위는 내측측두엽과 하측전두엽을 포함한 여러 발생원으로부터 유발되는 복합전위이다.⁵⁾ P300은 단기기억, 간단한 인식 및 쉬운 판단기능 등 인지기능과 관련이 있으며,⁶⁾⁷⁾ 기억력이나 인지기능을 객관적으로 평가하는데 도움이 되는 검사방법이다.⁸⁻¹¹⁾ 측두엽간질에서 인지유발전위의 변화는 P300 사건관련전위의 발생에 해마가 포함되기 때문이며,¹²⁾ 특발성 전신성 간질에서 나타나는 P300 전위의 연장은 전신성 간질의 발생에 중요한 역할을 담당하는 중뇌망상체와 시상의 기능이상 때문으로 추정하고 있다.¹³⁾

성인 및 소아 간질환자에서 검사한 P300 유발전위는 대부분 연구에서 잠복시간이 정상 대조군에 비하여 유의하게 연장된 결과를 보였다.¹²⁻¹⁶⁾

본 연구는 간질환자에서 복용 중인 항간질약이 인지기능

*본 연구는 고신대학교 의학부 학술연구비의 지원으로 수행되었음.

고신대학교 의과대학 신경과학교실

Department of Neurology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

교신저자 : 김광수, 602-702 부산 서구 암남동 34

TEL : (051) 990-6274 · FAX : (051) 245-9364

E-mail : nekim@ns.kosinmed.or.kr

을 객관적으로 평가하는데 도움이 되는 P300 유발전위에 미치는 영향을 알아보고자 시도하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

본원 신경과에서 간질로 진단받고 향간질약을 규칙적으로 복용 중인 성인 환자들을 연구대상으로 하였다.

2. 연구방법

환자의 진료기록과 문진을 통하여 임상적 특징을 조사하였으며, 같은 날 환자가 복용 중인 향간질약의 혈청내 약물 농도를 검사하고 바로 인지유발전위 검사를 실시하여 P300 잠복시간을 측정하였다. P300 잠복시간의 정상수준은 본원 신경생리검사실에서 정상 성인을 대상으로 각 연령대별로 나누어 구한 P300 잠복시간을 기준으로 하여 P300 평균 잠복시간에 표준편차의 2배를 더한 수치 이하인 경우로 하였다.

간질의 원인, 발작 유형, 복용 중인 향간질약의 갯수, 치료기간, 단일약제를 복용 중인 환자의 약물 종류 및 약물농도 등에 따른 P300 잠복시간의 차이를 알아보았다. 치료기간은 24개월 이하인 군과 그 이상인 군으로 나누어 비교하였으며, 향간질약의 혈청내 약물농도는 치료농도에 있거나 그 이하인 군과 치료농도보다 더 증가되어 있는 군으로 나누어 비교하였다.

3. 인지유발전위검사

피검자를 조용한 검사실의 안락의자에 편안히 앉히고 Key-point 기기(Dantec, Denmark)를 이용하여 검사하였다. 검사 전에 헤드폰을 통해 들을 수 있는 표적음과 비표적음을 들려주어 피검자가 검사방법을 충분히 이해하도록 한 후 검사를 시행하였다. 집중력을 높이기 위해 검사시 피검자로 하여금 표적음 자극의 총 횟수를 세도록 하였다. 전극은 뇌파 전극 부착시 적용하는 국제 10~20체계에 따라 기록전극은 Fz, 접지전극은 FPz, 기준전극은 양측 유양돌기에 각각 부착하였으며, 피부와 전극 사이의 저항을 5 K Ω 이하가 되도록 하였다. 자극은 헤드폰을 통해 양측 귀에 0.7회/초 속도로 비표적음 자극이 500회가 되게 하였다. 자극은 auditory oddball paradigm을 이용하였으며, 음자극의 종류는 1,000 Hz의 비표적음 자극과 2,000 Hz의 표적음 자극의 두 가지로 무작위로 혼합되어 나타나게 하였다. 비표적음 자극은 전체 자극횟수의 85%로 자주 나타나며, 표적음 자극은 15%로 드물게 나타나도록 하였다. 음의 자극시간은 50 msec, 자극강도는 청력역치보다 70 dB 높게 하였다. 검사기기의

sweep time은 100 msec, high filter는 100 Hz, lower filter는 1 Hz로 하였다. 검사는 각각 피검자 마다 2회 시행하여 평균화한 파형을 구하였다. P300 잠복시간은 표적자극에 의하여 기록된 파형에서 250 msec 이후에 나타나는 크기가 가장 큰 양성파의 정점까지 시간으로 정의하였다.

4. 통계학적 분석

간질 원인, 발작 종류, 향간질약 개수, 향간질약 종류, 향간질약 혈청내 약물농도 및 치료기간 등에 따른 P300 잠복시간의 차이 비교는 Fisher's exact test를 이용하였다. 통계학적 유의성의 기준은 p<0.05로 하였다.

결 과

대상환자는 29명으로 남자가 11명, 여자가 18명이었다. 이들의 연령분포는 17~62세로 평균 34.3 \pm 11.7세이었고, 발작이 처음 나타난 연령은 3~57세로 평균 25.9 \pm 13.5세였다. 간질 유병기간은 1~432개월로 평균 100.9 \pm 94.2개월이었다. 간질의 원인에 따른 분포는 특발성(idiopathic) 17예, 증후성(symptomatic)과 잠복성(cryptogenic)이 각각 6예였다. 발작의 유형은 전신성 긴장성 간대성 발작 10예, 복합국소성 발작 15예, 이차적 전신성 발작 4예 등이었다. 복용 중인 향간질약의 갯수가 한가지인 환자가 17예였고 두가지 이상인 경우가 12예였다. 향간질약 복용기간은 1~360개월로 평균 64.3 \pm 69.1개월이었다(Table 1).

나이에 따른 차이를 보정한 P300 인지유발전위의 잠복시

Table 1. Demography of the subjects (n=29)

Demographic variables	Measures
Age (mean \pm SD ; yr)	34.3 \pm 11.7
Gender (male/female)	11/18
Age at seizure onset (mean \pm SD ; yr)	25.9 \pm 13.5
Epilepsy duration (mean \pm SD ; months)	100.9 \pm 94.2
Etiology	
Idiopathic	17
Symptomatic	6
Cryptogenic	6
Seizure type	
GTC	10
CPS	15
Secondary Generalized	4
Number of AEDs	
Monotherapy	17
Polypharmacy	12
Treatment duration (mean \pm SD ; months)	64.3 \pm 69.1

GTC : generalized tonic-clonic seizure, CPS : complex partial seizure, AEDs : antiepileptic drugs, SD : standard deviation, yr : years

간이 연장된 경우는 대상환자 29예 중 9예(31.0%)였다.

간질 원인에 따른 P300 잠복시간의 연장은 특발성 간질이 35%(6/17), 중후성 및 잠복성 간질이 25%(3/12)로 두 군간에 통계학적 차이가 없었다. 발작 유형별 P300 잠복시간의 연장은 전신성 발작이 20%(2/10), 국소성 발작이 37%(7/19)로 국소성 발작에서 더 흔하였으나 유의한 차이는 없었다.

항간질약 사용에 따른 P300 잠복시간의 차이를 알아보기 위해 항간질약의 갯수에 따른 차이, 단일약제를 사용 중인 환자의 경우는 약의 종류와 항간질약의 혈청내 약물농도에 따른 차이, 및 항간질약 사용기간에 따른 차이 등을 비교하였다. 사용 중인 항간질약 갯수에 따른 P300 잠복시간은 단일약 사용의 경우가 18%(3/17), 두가지 이상을 사용하고 있는 경우가 50%(6/12)에서 연장되어 있었으나 유의한 차이는 없었다. 약제의 종류에 따른 P300 잠복시간의 연장은 carbamazepine을 사용하고 있는 환자 14%(1/7), valproate를 사용 중인 환자 22%(2/9)로 차이가 없었다. 단일약제를 사용하는 환자에서 사용 중인 항간질약의 혈청내 약물농도에 따른 P300 잠복시간의 연장은 항간질약의 혈청치가 치료농도보다 더 높은 경우 P300 잠복시간이 더 연장되는 경향을 보였으나 통계학적으로 유의하지는 않았다. 항간질약 사용기간에 따른 P300 잠복시간의 연장은 치료기

간이 24개월 이하인 경우 13%(1/8), 25개월 이상인 경우 40%(8/20)로 치료기간이 길수록 P300 잠복시간이 더 연장되었으나 통계학적 차이는 없었다(Table 2).

고 찰

간질원인에 따른 P300 잠복시간의 연장은 보고자에 따라 차이가 있다. 중후성 혹은 잠복성 간질 환자에서 P300 잠복시간이 정상대조군, MRI 검사상 뇌병변이 관찰되지 않았던 환자 혹은 특발성 간질 환자와 비교하여 유의하게 연장되었다는 보고들¹⁷⁻¹⁹⁾과 간질의 유형과 P300 잠복시간의 연장은 서로 관계가 없다는 보고²⁰⁾가 있다. Naganuma 등²¹⁾은 소아 국소간질 환자들에서 P300 잠복시간은 특발성 간질 환자와 비교하여 중후성 간질 환자에서 유의하게 연장되었다고 하였으며, Konishi 등¹⁴⁾은 소아 간질환자에서 P300 잠복시간은 정상대조군에 비하여 유의하게 연장되었으며 중후성 국소간질에서 가장 많이 연장되었고 특발성 전신성 간질의 경우는 약간 연장되었고 특발성 국소간질에서는 가장 경한 연장을 보였다고 한다. 여러 보고들에서 간질의 원인이 중후성인 경우가 특발성인 경우에 비하여 P300 잠복시간의 연장 즉 더 심한 인지기능의 이상을 보고하고 있다. 본 연구에서 간질의 원인별 인지기능의 차이를 비교하기 위해 중후성 혹은 잠복성 간질 환자와 특발성 간질 환자에서 P300 잠복시간을 비교하였는데 두 군간에 차이가 없었다.

발작유형에 따라 서로 다른 인지기능의 이상을 보이는데 국소 간질은 특히 측두엽에 발작유발병소가 있는 경우 기억력에 장애를 초래하고 전신성 발작은 집중력에 더 영향을 미친다.²²⁾ 발작유형과 P300 잠복시간의 연장 비교는 여러 보고들²³⁻²⁶⁾에서 측두엽간질발작을 포함한 국소 발작 환자에서 전신성 발작 환자에 비하여 유의하게 연장됨을 보였다. 그러나 발작유형에 따른 P300 잠복시간에 차이가 없었던 보고¹⁵⁾와 측두엽간질 환자와 특발성 전신성 간질 환자에서 P300 잠복시간에 차이가 없었다는 보고도 있다.¹³⁾ 본 연구는 P300 잠복시간이 다른 여러 보고에서와 같이 국소성 발작 환자에서 더 연장되는 경향을 보였으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 더 많은 환자에서 추후검사가 필요할 것으로 생각된다.

항간질약제로 인한 인지기능장애는 정신운동지체, 각성상태감소, 기억력장애 등이 흔하며, 여러 가지 종류의 항간질약들을 같이 쓰거나 고용량을 사용함으로써 인해 항간질약의 혈청농도가 높을 때 잘 나타난다.⁴⁾

사용 중인 항간질약의 갯수가 인지기능에 미치는 영향에 대한 연구에서 항간질약들은 인지기능에 장애를 초래하며

Table 2. Comparison of P300 latency according to various factors in epilepsy patients

	P300 latency		P-value*
	Normal (n=20)	Prolonged (n=9)	
Etiology			
Idiopathic	11	6	0.694
Symptomatic+Cryptogenic	9	3	
Seizure type			
Generalized	8	2	0.431
Partial	12	7	
Number of AEDs			
Monotherapy	14	3	0.106
Polypharmacy	6	6	
AED type¹⁾			
Carbamazepine	6	1	1.000
Valproate	7	2	
Serum level of AED¹⁾			
≤ Therapeutic range	11	1	0.136
> Therapeutic range	2	2	
Treatment duration²⁾			
≤ 24 months	7	1	0.214
> 24 months	12	8	

AED : antiepileptic drug, ¹⁾ : missing number, ^{13, 2)} : missing number, 1, * : Fisher's exact test

다약요법을 받고 있는 환자에서 장애가 더 심하였다.²²⁾ 그러나 Phenytoin, carbamazepine, valproic acid 등 주요 항간질약들의 인지기능에 대한 영향은 약의 용량을 표준치료 범위 내로 유지하고 다약요법을 피한다면 별 문제가 되지 않았다.²⁷⁾ 또한 간질치료로 다약요법을 받고 있는 환자에서 항간질약의 수를 줄이면 인지기능이 회복되기도 하였다.²⁸⁾ 항간질약이 P300 인지유발전위에 유의한 영향을 미치지 않았다는 연구²³⁾도 있으나 대부분 연구들에서 P300 전위의 잠복시간은 한가지 항간질약을 사용하는 단독요법 환자에 비해 두가지 이상 약을 사용하는 환자에서 유의하게 연장되었다.²⁰⁾²⁴⁾²⁵⁾ 본 연구에서 P300 전위의 잠복시간은 다약요법 환자에서 인지기능장애가 더 흔한 경향을 보였으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

항간질약의 종류에 따른 인지기능장애에 관한 연구결과는 다양하다. 여러 연구들에서 인지기능에 영향을 미치는 항간질약으로 phenobarbital⁴⁾²²⁾²⁹⁾과 phenytoin²²⁾²⁸⁻³²⁾ 등을 보고하였으며, carbamazepine과 valproate는 인지기능에 미치는 영향이 비교적 적거나 없었다고 한다.²²⁾²⁸⁻³⁰⁾³²⁾³³⁾ 그러나 Phenytoin 혹은 carbamazepine으로 치료 중인 환자에서 인지기능 장애가 나타나므로 인지기능이 중요한 고려 대상인 환자에서는 valproate를 우선 치료약제로 선택하는 것이 좋을 것이라고 주장하는 보고도 있다.³¹⁾ P300 인지유발전위의 잠복시간 연장을 일으키는 항간질약은 phenobarbital,³⁴⁾³⁵⁾ phenytoin,³⁶⁾³⁷⁾ carbamazepine,¹⁰⁾³⁶⁾³⁷⁾ valproate³⁸⁾ 등으로 주요 항간질약들이 모두 해당된다. 그러나 여러 보고들¹⁰⁾³⁴⁻³⁷⁾에서 valproate가 P300 전위에 미치는 영향이 가장 적었다. 본 연구는 carbamazepine 혹은 valproate 단독치료 중인 환자에서 P300 인지유발전위의 변화를

서로 비교하였는데 두 군간에 차이가 없었다.

항간질약의 혈청치가 높은 환자에서 인지기능 장애가 더 심하며,²⁸⁾³⁹⁾ 각성도와 반응시간 검사에서 항간질약의 용량이 가장 낮은 환자에서 가장 높은 점수를 보였다고 한다.¹⁰⁾ 그러나 phenytoin, carbamazepine, valproate 등 항간질약을 단독요법으로 치료중인 환자에서 표준 치료범위 내로 혈청치를 유지할 경우에는 인지기능에 영향이 없었다.³³⁾⁴¹⁾⁴²⁾ P300 인지유발전위의 잠복시간이 phenytoin²⁰⁾ 혹은 valproate³⁷⁾ 용량 및 혈청치에 비례하여 연장되었다고 하는 보고와 항간질약의 혈청치는 P300 전위의 잠복시간 연장과 관계가 없었다는 보고¹⁵⁾¹⁹⁾²³⁾가 있다. 본 연구는 carbamazepine 혹은 valproate 단독치료중인 환자에서 항간질약의 혈청내 약물농도가 높은 환자에서 P300 잠복시간이 연장되는 경향을 보였다.

항간질약 치료기간은 P300 인지유발전위에 영향을 줄 수 있다. 항간질약 단독요법 중인 환자에서 검사한 P300 인지유발전위는 치료기간이 짧을수록 잠복시간의 연장이 적었다.²⁴⁾²⁵⁾ 본 연구도 다른 연구들과 유사하게 항간질약 복용기간이 짧을수록 P300 잠복시간의 연장을 보였던 환자가 적은 경향을 보였다.

결론적으로 항간질약을 규칙적으로 복용 중인 간질환자에서 P300 인지유발전위는 다중요법시, 항간질약 혈청내 약물농도가 높은 경우, 항간질약 치료기간이 긴 경우 등에서 연장되는 경향을 보였으나 통계학적으로 유의하지는 않았다.

중심 단어 : 인지유발전위 · 간질 · 항간질약.

- 논문접수일 : 2002년 9월 6일
- 심사통과일 : 2002년 11월 7일

REFERENCES

- 1) O'Brien TJ, So EL, Meyer FB, Parisi JE, Jack CR. Progressive hippocampal atrophy in chronic intractable temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1999;45:526-9.
- 2) Devinsky O. Behavioral neurology. St. Louis: Mosby-Year Book, 1992:296-9.
- 3) Brown E. Cognitive disorders in epilepsy. *Semin Neurol* 1991;11:167-74.
- 4) Loring DW, Meador KJ. Cognitive and behavioral effects of epilepsy treatment. *Epilepsia* 2001;42 (suppl 8) :24-32.
- 5) Neshige R, Luders H. Recording of event-related potentials (P300) from human cortex. *J Clin Neurophysiol* 1992;9:294-8.
- 6) Naganuma Y, Konishi T, Matsui M, et al. The relationship between P300 latencies, and WISC-R and Wechsler memory scale results in epileptic children. *Brain Dev* 1993; 25:515-20.
- 7) Holamon B, Morris G, Retzlaff P. Event-related potentials during delayed recognition of Wechsler Memory Scale-R paired associate learning. *J Clin Psychol* 1995; 51:391-5.
- 8) Neshige R, Igasaki T, Kiyota H, Kusuhara T, Noguchi Y, Murayama N. New protocol for memory-related potential. *Clin Neurol* 2000;40:1-7.
- 9) Tandon OP, Duhan P. Event related evoked potential responses in epileptic patients. *Indian J Physiol Pharmacol* 2000;44:461-6.
- 10) Zgorzalewicz M, Galas-Zgorzalewicz B, Mojs E, Nowak R. Neurophysiological and neuropsychological studies in children and adolescents with epilepsy: preliminary report. *Epilepsia* 1998;39 (suppl 2) :50.
- 11) Zgorzalewicz M, Nowak R. P300 event-related potential in epileptic children and adolescents. *Neurol Neurochir Pol* 2000; 33 (suppl 1) :109-18.
- 12) Drake ME Jr, Burgess RJ, Gelety TJ, Ford CE, Brown ME. Long-latency auditory event-related potentials in epilepsy. *Clin Electroencephalogr* 1986;17:10-3.
- 13) Sunaga Y, Hikima A, Otsuka T, Nagashima K, Kuroume T. P300 event-related potentials in epileptic children. *Clin Electroencephalogr* 1994;25:13-7.
- 14) Konishi T, Naganuma Y, Hongou K, Murakami M, Yamatani M, Yagi S. Changes of P300 latency with age in childhood epilepsy. *Pediatr Neurol* 1995;12:132-5.
- 15) Rodin E, Khabbaze Z, Twitty G, Schmaltz S. The cognitive evoked potential in epilepsy patients. *Clin Electroencephalogr*

- 1989;20:176-82.
- 16) Wu X, Sun JL, Rou BY. Event-related potential and intelligence test performance of 50 patients with epilepsy. *Clin Electroencephalogr* 1997;28:32-5.
 - 17) Caravaglios G, Natale E, Ferraro G, Fierro B, Raspanti G, Daniele O. Auditory event-related potentials (P300) in epileptic patients. *Neurophysiol Clin* 2001;31:121-9.
 - 18) Soysal A, Atakli D, Atay T, et al. Event-related potentials (P300) in patients with cryptogenic partial- and idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 1998;39(suppl 2):50.
 - 19) Soysal A, Atakli D, Atay T, Altintas H, Baybas S, Arpacı B. Auditory event-related potentials (P300) in partial and generalized epileptic patients. *Seizure* 1999;8:107-10.
 - 20) Kubota F, Nobuyoshi N, Kifune A, Shiihara F, Takahashi A. Study on P300 latencies and amplitudes of adult epilepsy patients-medicated and unmedicated patients. *Epilepsia* 1997;38(suppl 3):242.
 - 21) Naganuma Y, Konishi T, Hongou K, Tohyama J, Uchiyama M. Epileptic seizures and event-related potentials (P300) in childhood partial epilepsies. *Clin Electroencephalogr* 1997;28:106-11.
 - 22) Trimble MR. Anticonvulsant drugs and cognitive function: a review of the literature. *Epilepsia* 1987;28(suppl 3):S37-45.
 - 23) Fukai M, Motomura N, Kobayashi S, Asaba H, Sakai T. Event-related potential (P300) in epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1990;82:197-202.
 - 24) Triantafyllou NI, Zalonis I, Kokotis P, et al. Cognition in epilepsy: a multichannel event related potential (P300) study. *Acta Neurol Scand* 1992;86:462-5.
 - 25) Pierzchala K, Piela Z, Kapustecki J, Rosciszewska D, Bluszcz M. Event-related potentials (P300) study and cognition in epilepsy. *Epilepsia* 1998;39(suppl 2):50-1.
 - 26) Chen RC, Tsai SY, Chang YC, Liou HH. Seizure frequency affects event-related potentials (P300) in epilepsy. *J Clin Neurosci* 2001;8:442-6.
 - 27) Drane DL, Meador KJ. Epilepsy, anticonvulsant drugs and cognition. *Baillieres Clin Neurol* 1996;5:877-85.
 - 28) Trimble MR, Thompson PJ. Anticonvulsant drugs, cognitive function, and behavior. *Epilepsia* 1983;24(suppl 1):S55-63.
 - 29) Gallassi R, Morreale A, Di Sarro R, Marra M, Lugaesi E, Baruzzi A. Cognitive effects of antiepileptic drug discontinuation. *Epilepsia* 1992;33(suppl 6):S41-4.
 - 30) Bullin AT, Danta G, Cook ML. Anticonvulsant effects on the memory performance of epileptics. *Clin Exp Neurol* 1984;20:27-35.
 - 31) Gillham RA, Williams N, Wiedmann KD, Butler E, Larkin JG, Brodie MJ. Cognitive function in adult epileptic patients established on anticonvulsant monotherapy. *Epilepsy Res* 1990;7:219-25.
 - 32) Trimble MR. Antiepileptic drugs, cognitive function, and behavior in children: evidence from recent studies. *Epilepsia* 1990;31(suppl 4):S30-4.
 - 33) Prevey ML, Delaney RC, Cramer JA, Cattanach L, Collins JF, Mattson RH. Effect of valproate on cognitive functioning: comparison with carbamazepine. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study 264 Group. *Arch Neurol* 1996;53:1008-16.
 - 34) Chen Y, Kang W, So WC. Comparison of antiepileptic drugs on cognitive function in newly diagnosed epileptic children: a psychometric and neurophysiological study. *Epilepsia* 1996;37:81-6.
 - 35) Chen Y, Chi Chow J, Lee I. Comparison the cognitive effect of anti-epileptic drugs in seizure-free children with epilepsy before and after drug withdrawal. *Epilepsy Res* 2001;44:65-70.
 - 36) Akaho R. The effects of antiepileptic drugs on cognition in normal volunteers. *Psychiatry Clin Neurosci* 1996;50:61-9.
 - 37) Enoki H, Sanada S, Oka E, Ohtahara S. Effects of high-dose antiepileptic drugs on event-related potentials in epileptic children. *Epilepsy Res* 1996;25:59-64.
 - 38) Panagopoulos GR, Thomaides T, Tagaris G, Karageorgiou CL. Auditory event related potentials in patients with epilepsy on sodium valproate monotherapy. *Acta Neurol Scand* 1997;96:62-4.
 - 39) Thompson PJ, Trimble MR. Anticonvulsant serum levels: relationship to impairments of cognitive functioning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:227-33.
 - 40) Dekaban AS, Lehman EJ. Effects of different dosages of anticonvulsant drugs on mental performance in patients with chronic epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1975;52:319-30.
 - 41) Misra UK, Kalita J, Babu GN, Dwivedi KD. Clinical psychometry and P3 in patients on phenytoin monotherapy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1997;37:123-7.
 - 42) Read CL, Stephen LJ, Stolarek IH, Paul A, Sills GJ, Brodie MJ. Cognitive effects of anticonvulsant monotherapy in elderly patients: a placebo-controlled study. *Seizure* 1998;7:159-62.